

ANNÉE 1940
1947

THÈSE

N° **674**

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Louise-Marie LEMANISSIER

Née le 20 Janvier 1908, à PARIS (Seine)

Le
traitement de la diphtérie
par la
séro-anatoxithérapie
spécifique

19 OCT 1945

Travail de l'Institut PASTEUR (Annexe de Garches)
et de l'Hôpital HÉROLD

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Louise-Marie LEMANISSIER

Née le 20 Janvier 1908, à PARIS (Seine)

**Le
traitement de la diphtérie
par la
séro-anatoxithérapie
spécifique**

Travail de l'Institut PASTEUR (Annexe de Garches)
et de l'Hôpital HÉROLD

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1940

Doyen TIFFENEAU.

I. — Professeurs

Anatomie.	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale.	Léon BINET.
Chimie médicale.	STROHL.
Bactériologie.	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	Robert DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale.	BAUDOUIN.
	PASTEUR-VAL-
	LERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.	MONDOR.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
	LAIGNEL-
	LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique.	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements.	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique.	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	VILLARET.
Clinique propédeutique.	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie.	N.
Assistance médico-sociale.	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire.	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DEGREZ (H.).. Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	DESOILLE Médecine légale.
BERNARD Et.. Pathologie médicale.	DIGONNET Obstétrique.
BESANCON (J.) Hydrologie.	DOGNON Physique.
RONNET Bactériologie.	FEVRE Pathologie chirurgicale.
BOULANGER ... Chimie.	FUNK-
BOULIN Pathologie médicale.	BRENTANO.. Pathologie chirurgicale.
BRUET Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BULLIARD Histologie.	GARCIN Pathologie médicale.
CACHERA Pathologie médicale.	Mlle GAUTHIER-
CORDIER Anatomie.	VILLARS.. Anatomie pathologique.
COSTE Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
COUVELAIRE (R.) Urologie.	DE GENNES Pathologie médicale.
DELARUE Anatomie pathologique.	GIROUD Histologie.
DELAY Pathologie médicale.	HAGUENAU Pathologie médicale.



MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LENEGRE Pathologie médicale.
 LEVY (M^{re} J.).. Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.

MM.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT.
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
 ALAGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.

MM.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-
 IEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 BRULE
 CATHALA
 CHABROL
 CHEVALLIER..
 DONZELOT ...
 DUVOIR
 GASTINEL
 HUGUENIN ..
 LAROCHE (G.).
 LIAN
 MOREAU
 MEDELIEVRE.
 SEZARY
 Clinique médicale.

MM.
 BASSET
 BROcq
 CADENAT
 GATELIER
 DE GAUDART-
 D'ALLAINES.
 LEVEUF
 MOULONGUET.
 MOURE
 QUETU
 Clinique chirurgicale
 ECALLE
 METZGER
 PORTES
 VIGNES
 Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE

*Qui m'a permis de faire mes études
médicales.*

et

A MA MERE

*Témoignage de ma profonde et affec-
tueuse reconnaissance.*

A MON MARI

A MES FRERES ET SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pierre LEREBoullet

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique infantile
Médecin des Enfants-Assistés

*En reconnaissance d'avoir accepté la
présidence du Jury de cette thèse.
Hommage respectueux.*

A Monsieur le Professeur G. RAMON

Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de l'Institut Pasteur

*Qui m'a fait l'honneur de m'admettre
dans son laboratoire.*

*Ses recherches ont inspiré mon travail
qu'il a bien voulu diriger avec une grande
bienveillance.*

Respectueuse et profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Robert DEBRE

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Bactériologie
Médecin de l'Hôpital Hérold

*Dont l'enseignement scientifique et clinique
a été une des principales sources de
ma formation médicale.
Hommage respectueux et reconnaissant.*

A Monsieur R. RICHOU

de l'Institut Pasteur

*Je le remercie tout particulièrement de
la complaisance avec laquelle il m'a aidée
dans les nombreux dosages qu'a nécessité
ce travail et qu'il a bien voulu diriger.*

A Monsieur le Médecin-Commandant SOHIER

Professeur Agrégé au Val-de-Grâce

*Qui a bien voulu me communiquer plu-
sieurs observations très intéressantes.*

*Je lui exprime ma très vive reconnais-
sance.*

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

Messieurs les Professeurs

TANON, LEROUX, POLONOWSKI.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Messieurs les Professeurs

CUNEO, CARNOT

Messieurs les Docteurs

LABEY, TREMOLIERES, L. RAMOND, HUBER,
BERGERET

INTRODUCTION

En 1894, Roux faisait connaître au Congrès de Budapest qu'il avait découvert la sérothérapie antidiphtérique.

Le sérum de chevaux hyperimmunisés possède des propriétés antitoxiques qu'il confère aux sujets auxquels il est injecté. Ceux-ci sont ainsi dotés d'une immunité d'ordre passif qui seconde l'organisme dans sa lutte contre la maladie

Cette découverte transforma totalement le pronostic de la diphtérie. Le sérum de Roux fut et reste l'agent le plus efficace auquel on doit avoir immédiatement recours dès le début de l'infection.

Les travaux de M. Debré sur le mode d'introduction du sérum améliorèrent encore cette technique. M. Debré montra, en effet, la supériorité d'une injection précoce (ce qui était dès longtemps admis), mais de plus d'une injection s'élevant d'emblée à la dose totale qu'on juge nécessaire — cette injection étant pratiquement la seule efficace. Cette pratique de l'injection unique et massive améliora encore les résultats de la sérothérapie.

Pourquoi MM. Debré et Ramon furent-ils amenés à introduire encore une modification dans la thérapeutique de la diphtérie ?

C'est que l'on s'était aperçu depuis longtemps déjà que l'immunité conférée par le sérum, si elle était de production immédiate, était de durée relativement courte. Des dosages du taux d'antitoxines dans le sang, réalisés selon une technique que nous indiquerons plus loin, montrèrent qu'il s'élevait immédiatement à un niveau très élevé pour décliner ensuite rapidement et descendre parfois aux environs du quinzième jour. De plus, à ce moment, des injections répétées de sérum ne réussissent pas à relever ce taux d'antitoxines.

Ceci explique l'apparition des complications tardives, depuis la paralysie vélo-palatine bénigne et éphémère jusqu'au syndrome malin secondaire de Marfan.

M. Ramon pensa que l'on pourrait essayer de faire succéder à l'immunité passive du début une immunité active plus durable et qui viendrait à propos s'y substituer.

Cette immunité active, on l'obtient facilement en dehors de l'état pathologique par des injections d'anatoxine. M. Ramon a pensé qu'on pourrait appliquer le même procédé pour l'obtenir au cours d'une diphtérie. Si l'on fait l'injection d'anatoxine dès le début de la maladie, la période où l'immunité active doit commencer à se développer correspond à peu près à celle où l'immunité passive commence à décliner fortement.

On pouvait craindre que l'état pathologique ou la présence de l'immunité passive ne gênassent le dé-

veloppement de cette immunité active. L'expérimentation sur l'animal a montré qu'il n'en était rien (Ramon, Boivin, Richou, Djourichiteh). On commença alors d'appliquer cette méthode en thérapeutique humaine. Les premiers résultats cliniques et les dosages expérimentaux furent très encourageants.

Actuellement, plusieurs médecins ont commencé à étudier et à appliquer cette méthode. C'est l'ensemble des cas qu'ils ont publiés que nous rapporterons d'abord.

Nous y ajouterons quelques cas personnels que nous avons pu étudier dans le Service du Professeur Debré.

Nous indiquerons la technique à laquelle nous nous sommes finalement arrêté et les résultats cliniques et expérimentaux que nous avons obtenus.

Généralités sur la toxine diphtérique

L'antitoxine. — Son dosage

Pouvoir antitoxique du sérum des sujets soumis à la sérothérapie anti-diphtérique

Dans ce premier chapitre, nous étudierons les bases expérimentales sur lesquelles repose la méthode de séro-anatoxithérapie diphtérique.

Pour cela ,rappelons d'abord quelques principes essentiels.

L'infection diphtérique, hors le cas d'obstruction mécanique du croup, agit avant tout sur l'organisme qu'elle atteint par sa toxine. Celle-ci élaborée au niveau de la muqueuse où siège la fausse membrane pénètre seule dans l'organisme du malade. Cette toxine provoque dans l'organisme atteint la formation d'une antitoxine spécifique qui, si elle est produite en quantité suffisante, neutralisera la toxine.

Le sérum de sujets, ayant ou n'ayant pas eu la diphtérie, contient en quantité variable cette antitoxine diphtérique. Son existence à une dose suffisante dans le sérum sanguin immunise le sujet contre la diphtérie. Cette dose immunisante pour laquelle la réaction de Schick est négative est égale ou supérieure à 1/30^e d'unité antitoxique par centimètre cube de sérum.

Avant de voir comment on est arrivé à établir ces unités antitoxiques, il nous faut rappeler la distinction qui doit être faite entre la virulence du bacille diphtérique et son pouvoir toxique.

Ces deux propriétés, comme l'a montré dès 1889 Roux, ne sont pas toujours liées l'une à l'autre. La virulence répond à la faculté de multiplication du germe dans l'organisme, à son aptitude à végéter et à se multiplier. Comme le disent MM. Debré, Ramon et Thiroloix, c'est « l'aptitude que possède un germe pathogène à se développer dans un organisme vivant réceptif ». Quant au pouvoir toxique du bacille diphtérique, c'est la quantité de toxine sécrétée par telle ou telle souche. Et comme l'écrivent encore MM. Debré, Ramon et Thiroloix, « La virulence conditionne, dans une certaine mesure l'intoxication, car c'est en se multipliant que le bacille diphtérique produit son poison spécifique. On conçoit fort bien qu'un germe très virulent soit très nocif même si son aptitude toxigène est peu prononcée; en effet, ce germe, grâce à sa forte virulence, multiplie sa faible valeur toxigène et finit par posséder ainsi un pouvoir pathogène élevé ». Ainsi le pouvoir pathogène total est fonction à la fois de la virulence et du pouvoir toxique. Il est à noter que dans les diphtéries malignes on a affaire souvent à des souches très virulentes et relativement peu toxiques.

Comment obtient-on la toxine diphtérique et comment la doser ?

Partant d'une souche de bacilles, isolée par passages sur milieux solides, on ensemence dans un bal-

lon contenant 200 cc. de bouillon (macération de viande non fermentée additionnée de Peptone Martin et de glucose). On laisse huit jours à l'étuve à 37°, puis on filtre. Pour doser la toxine, on injecte le filtrat à des doses variables de façon à déterminer la dose minima mortelle (dmm) pour un cobaye de 250 grammes. Cette dose minima mortelle est variable d'une souche à l'autre depuis 1 cc. de filtrat dans les souches à pouvoir toxique très faible jusqu'à moins de 1/1000^e de cc. du filtrat dans les souches très toxiques comme celle de W. Park et A. Williams qui sert dans la plupart des Instituts sérologiques du monde à la préparation du sérum antidiphtérique.

Une toxine diphtérique d'une souche quelconque injectée à l'animal (cheval par exemple) sous forme de filtrat à une dose non mortelle pour cet animal, détermine dans le sérum de l'animal chez qui on a pratiqué cette injection, la formation en quantité variable d'une antitoxine. Pour montrer son existence, mettons en présence in vitro, le sérum de cet animal ainsi préparé et de la toxine diphtérique. On constate que ce mélange entraîne une floculation, ce qui comme l'a établi M. Ramon correspond « à la saturation réciproque et spécifique des deux éléments en présence, l'antigène et l'anticorps ». Pour une quantité donnée de toxine, cette floculation se produit au maximum avec une quantité fixe d'antitoxine. Si bien que cette propriété permet le dosage du taux d'antitoxine d'un sérum. Elle est utilisée à l'Institut Pasteur pour doser le sérum anti-diphtérique.

Si l'on injecte à l'animal (cobaye) ce mélange qui a floculé, nous constatons que le cobaye supporte sans accident cette injection. Ce mélange est neutre, « antigène et anticorps se sont mutuellement annihilés dans leurs effets » (Ramon et R. Debré).

Il en est de même si on injecte au cobaye du sérum de l'animal préparé puis le lendemain de la toxine diphtérique, ou encore d'abord de la toxine puis peu après du sérum. Dans ces deux cas encore l'animal survit.

Ainsi l'injection de toxine a déterminé dans le sérum de l'animal ainsi préparé la formation d'un anticorps : l'antitoxine, qui est le principe actif du sérum antidiphtérique.

Un fait encore est à signaler, c'est que bien qu'il existe des souches de pouvoir toxique et de virulence très différents, l'antitoxine formée dans le sérum de l'animal avec une certaine souche neutralise tous les échantillons de toxine diphtérique, ce qui prouve l'*unicité* de la toxine diphtérique. Comme l'écrivent encore MM. Ramon et Debré « l'antitoxine, principe actif du sérum antidiphtérique, est « une » quelle que soit son origine, elle vaut contre toutes les souches de bacille diphtérique ».

Nous avons vu que l'antitoxine diphtérique apparaissait dans le sérum sous l'effet de l'injection de toxine. Elle se forme aussi par injection de bacilles diphtériques vivants ou morts et surtout par injection d'*anatoxine*. Cette dernière, découverte par M. Ramon en 1924, est une toxine soumise à l'action

simultanée d'une faible quantité de formol et de la chaleur. Sous cette double action, la toxine devient inoffensive tout en gardant ses propriétés floculantes et sa valeur immunisante.

Aussi le succès de l'anatoxine et ses applications se sont-elles multipliées depuis sa découverte.

L'anatoxine est utilisée pour l'immunisation de l'homme contre la diphtérie et dans ce domaine, son innocuité et son efficacité sont définitivement prouvées.

L'anatoxine sert aussi pour la production de sérums thérapeutiques chez le cheval. Avant sa découverte, les chevaux producteurs de sérum antidiphtérique étaient préparés en leur injectant des doses croissantes soit de toxine atténuée, soit de mélange de toxine et d'antitoxine. Ce mode d'immunisation qui nécessitait un très grand nombre d'injections était lent (au moins 3 mois) et coûteux car beaucoup de chevaux « déjà affaiblis au cours de l'hyper-immunisation, succombaient sous l'influence des réinjections de toxine effectuées à très hautes doses pour faire remonter le titre antitoxique après chaque saignée » (Richou). Avec l'anatoxine la préparation est beaucoup plus rapide (32 jours), inoffensive pour l'animal, enfin aboutit à la formation de sérums beaucoup plus riches en antitoxine.

Nous avons vu que toxine et antitoxine diphtérique se neutralisaient. Ayant établi une unité de toxine que l'on désigne par L +, obtenue en partant de la souche de W. Parck et de A. Williams, on possède par là même une unité antitoxique.

Il sera ainsi possible de doser le pouvoir antitoxique d'un sérum.

Pour cela, on injecte à plusieurs cobayes une quantité connue de toxine à une dose supérieure à la dose mortelle pour cet animal, par exemple $1/30^{\circ}$ L +, (ce qui correspond à plus de 30 fois la dose minima mortelle pour un cobaye de 250 grammes en même temps que des quantités décroissantes de sérum à titrer.

D'après les deux quantités de sérum à titrer injectées au cobaye qui :

d'une part le laisse survivre,

d'autre part ne suffit pas à empêcher sa mort on déduit le taux d'antitoxine du sérum.

Par exemple :

$1/30^{\circ}$ L+ plus 2 cc. de sérum, le cobaye survit ;

$1/30^{\circ}$ L+ plus 1 cc. de sérum, le cobaye meurt, on en déduit que le sérum à titrer contient au moins $1/60^{\circ}$ d'unité antitoxique par centimètre cube et moins de $1/30^{\circ}$ d'unité.

Tel est le principe de la méthode de dosage de l'antitoxine d'un sérum.

D'autres méthodes dérivées de ces expériences ont été proposées, en particulier la méthode intradermique de Romer et les dérivés de cette méthode (Zingher, Kellog, Fraser et Wigham). Ces méthodes sont basées sur le fait que la toxine diphtérique injectée dans le derme détermine localement une escarre. On pratique alors chez plusieurs cobayes des injections intradermiques d'une quantité connue de toxine associée à des doses variables du sérum à titrer.

Ces techniques ont l'avantage d'être économiques mais ne sont pas très exactes. En effet, divers facteurs peuvent venir en fausser le résultat. Parmi ces facteurs, il faut signaler avant tout la sensibilité dermique variable d'un cobaye à l'autre et aussi le fait que comme le montre Ehrlich Neumann, le sérum de certains sujets peut, injecté seul dans le derme d'un cobaye, déterminer des escarres qui pourraient se confondre avec l'escarre de la toxine.

Aussi, selon les conseils de M. Ramon et sous la direction de M. Richou, avons-nous pratiqué tous nos dosages selon la méthode classique d'Ehrlich.

On détermine la quantité de toxine diphtérique qui correspond à $1/30^{\circ}$ L + et on l'injecte au cobaye en même temps que des quantités décroissantes de sérum à titrer. Cette technique apporte le maximum de précision. Elle n'a comme inconvénient que de nécessiter un grand nombre d'animaux.

Nous verrons maintenant les modifications de la teneur en antitoxine du sérum sanguin de sujets soumis à la sérothérapie antidiphtérique.

Ce taux d'antitoxine avant toute injection de sérum est chez un sujet atteint de diphtérie, rappelons-le, théoriquement inférieur à $1/30^{\circ}$ d'unité antitoxique par cc.

Le sérum antidiphtérique que l'on injectera neutralisera la toxine qui circule dans les vaisseaux, la rendra inoffensive avant qu'elle ait le temps de se fixer sur les tissus, en particulier sur le tissu nerveux.

Dès que la toxine est neutralisée et que le taux d'an-

titoxine du sérum est élevé, la toxine n'a plus d'action nécrosante sur la muqueuse au contact de laquelle elle est produite. Cette muqueuse alors se répare vite, aidée par les leucocytes qui vont détruire les germes.

Il faut donc pour que le sérum antidiphtérique soit efficace qu'il soit injecté avant que la toxine ait pu se fixer sur les tissus.

Il y a donc intérêt à obtenir rapidement un taux élevé d'antitoxine dans le sérum sanguin.

Or, comme l'ont montré MM. Ramon, Robert Debré et Jean Bernard : « L'antitoxine parvient d'autant plus rapidement à un taux d'autant plus élevé dans la circulation du malade que la quantité de sérum injectée est plus considérable, sans que toutefois cette quantité dépasse une certaine limite ».

Ceci explique les avantages de l'injection précoce unique et relativement massive de sérum dans le traitement de la diphtérie.

On pourrait croire qu'après cette injection unique, le taux d'antitoxine va décroître rapidement, qu'il est donc nécessaire de renouveler les injections.

Les travaux de MM. Ramon, Debré et Jean Bernard ont montré qu'en fait le taux d'antitoxine ne décroît pas si rapidement.

D'autre part, des dosages ont montré que l'antitoxine revient sensiblement au même taux dans le même temps, après des injections répétées pendant quelques jours et totalisant 60 à 80.000 unités qu'après une injection unique de 30.000 unités (Ramon, Debré et Jean Bernard, *Bull. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 4 mars 1932).

Ces injections répétées ne mettent pas davantage à l'abri des complications tardives qui, liées au fait que la toxine était déjà fixée sur l'organisme lors de l'injection de sérum, s'observent alors même qu'il y a en circulation un taux élevé d'antitoxine.

En dehors de ce facteur dose du sérum injecté et mode d'administration, il est des facteurs individuels qui interviennent dans les modifications de la teneur en antitoxine du sérum sanguin — différences indépendantes de l'âge du malade, de son poids, de la forme clinique de la diphtérie, indépendantes aussi de l'existence ou de l'absence de réactions sérotoxiques.

MM. Ramon, Robert Debré et Jean Bernard ont montré que ces modifications individuelles de la teneur du sérum en antitoxine dans les jours qui suivent une injection de sérum peuvent revêtir deux types schématiques.

L'un des types est caractérisé par une augmentation très rapide du taux de l'antitoxine qui atteint son maximum en 24 heures ou au plus en 48 heures. Puis aussitôt l'acmé atteint ou après un plateau de courte durée (huit jours au plus) le taux d'antitoxine commence à descendre et cette descente est rapide : en 15-20 jours, le taux d'antitoxine est inférieur à l'unité.

L'autre type est caractérisé par une augmentation plus lente et plus prolongée du taux de l'antitoxine. Le maximum n'est là obtenu qu'au bout de plusieurs jours : 10, 15, 20 jours et atteint des taux très élevés (parfois plus de 20 unités par centimètre cube). A cette ascension lente et progressive fait suite un plateau qui peut se maintenir pendant plusieurs semaines ;

enfin, après ce plateau, la teneur en antitoxine diminue mais lentement et au bout de 1 mois 1/2 à 2 mois, le taux de l'antitoxine est encore très supérieur à l'unité (souvent 5 à 10).

Il est probable, pensent ces auteurs, que dans ce cas une immunité active a succédé à l'immunité passive après s'être associée à elle pendant quelques semaines.

Il existe d'ailleurs des cas où l'on voit la baisse du taux d'antitoxine suivie d'une augmentation qui ne peut s'expliquer que par l'apparition d'une immunité active.

Signalons qu'il a été prouvé que les courbes obtenues chez des sujets non atteints de diphtérie sont en tous points analogues. Et ceci d'ailleurs se conçoit aisément car la quantité de toxine libérée par les bacilles diphtériques est en réalité minime et il n'y a qu'une part insignifiante de l'antitoxine injectée qui est utilisée à neutraliser la toxine et comme l'écrivent encore MM. Ramon, R. Debré et J. Bernard « on ne saurait faire intervenir le fait de la neutralisation de la toxine pour interpréter l'allure de la courbe de l'antitoxine chez les sujets soumis à la sérothérapie spécifique ».

Ainsi par l'étude de la teneur en antitoxine du sérum des sujets soumis à la sérothérapie, on a pu voir que si dans certains cas le taux de l'antitoxine reste élevé dans les semaines qui suivent l'application de la sérothérapie, dans d'autres cas au contraire, cette teneur en antitoxine du sérum sanguin baisse très rapidement.

Cette promptte disparition de l'antitoxine ne serait pas, d'après certains auteurs, sans danger. Elle exposerait aux complications tardives de la diphtérie et nécessiterait des réinjections de sérum.

Ces dernières ne sont pas inoffensives chez des sujets fatigués et la reprise de la sérothérapie après une interruption expose à des accidents sériques parfois graves. D'autre part, pour certains auteurs, ces réinjections de sérum seraient incapables de relever le taux d'antitoxine comme l'avait fait la première injection.

Cette disparition de l'antitoxine expose aux rechutes et aux récidives plus ou moins lointaines. Ces dernières, contrairement à l'opinion classique, ne sont pas exceptionnelles. La diphtérie, en effet, n'est pas toujours une maladie immunisante. Ces constatations cliniques de récidives concordent d'ailleurs avec les études biologiques qui ont bien montré que chez 30 % des sujets ayant eu la diphtérie existe une réaction de Schick positive et un taux d'antitoxine dans le sérum inférieur à 1/30^e d'unité par centimètre cube.

Pour ces raisons, il était logique de chercher à substituer à l'immunité passive du sérum une immunité active, solide et durable, comme celle que donne l'anatoxine diphtérique chez les vaccinés.

Cette immunité que donne l'anatoxine, quelle est-elle chez l'homme que l'on vaccine ?

En pratiquant la vaccination en trois injections à quinze jours d'intervalle, de 1 cc. d'anatoxine (rappe-
lons que l'anatoxine employée ne titre que 8 à 10 uni-

tés toxiques par cc. Les trois injections ne totaliseront donc que 24 à 30 unités) on obtient dans plus de 90 % des cas, en quelques semaines, une immunité suffisante, c'est-à-dire plus de $1/30^e$ d'unité antitoxique comme le révèlent les réactions de Schick négatives et les dosages.

Cette immunité est durable. Si elle fléchit légèrement pendant la première et la deuxième année, elle augmente souvent après la quatrième, cela à cause de l'immunité naturelle.

Cette immunité, nous l'avons signalé, fait défaut dans un peu plus de 5 % des cas. Des sujets vaccinés peuvent donc faire des diphtéries, mais il est à remarquer qu'ils font habituellement des formes bénignes, ou si l'on a affaire à des bacilles extrêmement pathogènes, arrivent à guérir de formes hypertoxiques, autrement toujours mortelles.

MM. Ramon, Robert Debré et P.-L. Thiroloix pensent que « la quantité d'antitoxine que possèdent ces enfants est insuffisante pour neutraliser complètement la production locale de toxine, elle la neutralise partiellement, elle empêche surtout sa diffusion dans la circulation générale ».

Dans la séroanatoxithérapie diphtérique, le mode d'administration de l'anatoxine diffère de celui suivi pour la vaccination de sujets sains.

Nous l'étudierons d'abord puis verrons les résultats obtenus jusqu'alors par cette méthode.

La séroanatoxithérapie diphtérique

L'injection associée de sérum et d'anatoxine a été préconisée par MM. Ramon et Zoeller, dès 1925, comme méthode préventive pour immuniser contre la diphtérie des enfants exposés à un contact et, depuis 1925, cette méthode fréquemment employée a donné d'excellents résultats; mais en ce qui concerne la séroanatoxithérapie, on pouvait craindre que dans ce cas où il faut recourir à des doses beaucoup plus importantes de sérum que dans la simple injection de sérum préventif, la grande quantité d'antitoxine apportée ne gêne l'apparition de l'immunité active.

Ce reproche a été formulé récemment encore par certains auteurs (Marquézy) qui ont basé leur opinion sur quelques expériences de Besredka faites chez le cobaye. Les conclusions de ces expériences étaient que « en combinant sérum et vaccin on crée une immunité qui n'est guère durable car, malgré les vaccins, on retombe dans le cas de l'immunité passive... et que « les cobayes soumis à l'immunisation combinée par sérum et anatoxine réagissent comme si le pouvoir vaccinant de l'anatoxine était annihilé par la présence de sérum » (Besredka). Ces expériences qui portent sur quelques cobayes ne tiennent guère devant l'accumulation de faits cliniques et devant les nom-

breuses recherches expérimentales de M. Ramon et de ses collaborateurs.

Nous rapporterons rapidement ici les résultats des expériences de M. Ramon

1° Résultats obtenus chez le lapin par l'injection de sérum antidiphthérique à une forte dose (8 cc. à 650 U.A. par centimètre cube) en injection unique pratiquée en même temps qu'une première injection de 2 cc. d'anatoxine (anatoxine titrant 40 U. par centimètre cube). Cette première injection d'anatoxine étant suivie de deux autres pratiquées à des intervalles de temps variables, selon ces intervalles, les animaux sont classés en trois groupes

— *Premier groupe* les deuxième et troisième injections d'anatoxine (elles encore de 2 cc.) sont faites 5 jours puis 10 jours après la première.

— *Deuxième groupe* : les deuxième et troisième injections d'anatoxine sont faites 8 et 15 jours après la première.

— *Troisième groupe* : les deuxième et troisième injections d'anatoxine sont faites 15 et 30 jours après la première.

Des saignées chez ces animaux sont faites :

dans le premier groupe, 5 jours après la deuxième injection et 9 jours après la troisième.

dans le deuxième groupe, 8 jours après la deuxième, 8 jours après la troisième;

dans le troisième groupe, 15 jours après la première, 14 jours après la deuxième, 9 jours après la troisième.

Après chaque saignée, les sérums de chaque groupe de lapins sont réunis et le titrage de l'antitoxine est fait sur le mélange.

Il fut trouvé :

pour le 1^{er} groupe 1^{re} saignée 1/40

2^e saignée 5

pour le 2^e groupe 1^{re} saignée 1

2^e saignée 6,5

pour le 3^e groupe 1^{re} saignée 1/30

2^e saignée 2

3^e saignée 7

Ainsi l'injection massive de sérum n'a pas gêné le développement de l'immunité active et celle-ci est sensiblement la même quel que soit l'intervalle qui sépare les injections successives d'anatoxine.

2° Dans une autre série d'expériences, M. Ramon et ses collaborateurs répètent les injections de sérum à chaque injection d'anatoxine. En effet, l'antitoxine passive apportée par le sérum est vite éliminée chez le lapin, la présence prolongée d'antitoxine passive pourrait peut-être, elle, empêcher la formation d'antitoxine active ? L'expérience a montré qu'il n'en était rien et que l'immunité active apparaissait chez ces animaux au même degré que chez des témoins recevant aux mêmes intervalles les mêmes doses de la même anatoxine *mais sans sérum*.

3° Dans une troisième série d'expériences, M. Ramon étudie le pouvoir vaccinant de plusieurs complexes, à savoir :

1° mélange anatoxine et sérum normal de cheval,

- 2° mélange anatoxine et sérum antidiphtérique,
- 3° flocculat anatoxine-antitoxine plus eau physiologique,
- 4° flocculat sérum-anatoxine plus sérum antidiphtérique,
- 5° précipité anatoxique (obtenu en faisant agir l'acide trichloracétique sur le bouillon anatoxique),
- 6° précipité anatoxique plus sérum antidiphtérique.

Le résultat de ces dernières expériences est que « la valeur de l'immunité obtenu avec les complexes... ne se montre pas supérieure dans l'ensemble à celle enregistrée dans les expériences précédentes au moyen de l'injection simultanée de sérum et d'anatoxine suivie de deux injections d'anatoxine ».

Ainsi cette série d'expériences de M. Ramon et de ses collaborateurs a manifestement prouvé la valeur immunisante des injections associées de sérum et d'anatoxine. Elles ont même montré que l'injection de sérum ne diminue en rien le pouvoir vaccinant de l'anatoxine.

D'autres reproches ont été adressés à la méthode.

Il faudrait dans une diphtérie en évolution obtenir rapidement une immunité active. Or l'immunité que l'on obtient avec l'anatoxine faite selon la technique indiquée pour la vaccination par injection à quinze jours d'intervalle est longue à apparaître.

Pour remédier à cet inconvénient, nous verrons la technique que selon les conseils de MM. Ramon et Debré nous avons employée pour le mode d'administration de l'anatoxine chez les diphtériques que nous avons soumis à la séroanatoxithérapie.

Dès l'entrée du malade à l'hôpital et avant tout traitement, une prise de sang était pratiquée pour un titrage de l'antitoxine sanguine.

Aussitôt après cette prise de sang, une injection sous-cutanée de 0,10 de centimètre cube d'anatoxine était faite. L'anatoxine toujours employée a été une anatoxine purifiée titrant 150 *unités antitoxiques par centimètre cube*.

Vingt minutes plus tard, on pratiquait une injection de sérum antidiphthérique. Injection unique et massive de 30.000 à 80.000 unités antitoxiques suivant le poids du malade et la gravité du cas. Le sérum employé était le sérum purifié de l'Institut Pasteur titrant 1.000 unités par centimètre cube. Cette injection était faite en un point de la peau éloigné du point d'injection de l'anatoxine.

Le jour même de cette première injection d'anatoxine et de sérum, était fait, si l'injection d'épreuve de 0.10 cc. d'anatoxine n'avait pas donné de réactions graves, une injection de 0.25 de cc. d'anatoxine.

Quarante-huit heures plus tard, une troisième injection d'anatoxine (0.50 cc.) était faite.

Dix jours et vingt jours après cette troisième injection était pratiquée une injection de 1 cc. et de 2 cc. d'anatoxine.

Des titrages du taux d'antitoxine du sérum étaient faits avant la quatrième et avant la cinquième injection d'anatoxine.

Tous ces titrages ont été pratiqués à l'Institut Pasteur sous la direction de M. Richou, selon la méthode d'Ehrlich modifiée par M. Ramon.

Nous reproduisons ici les observations de 19 enfants traités de cette façon dans le Service de M. Debré à l'Hôpital Hérold.

Nous y joignons 5 observations inédites que nous a très aimablement communiquées M. le Médecin-Commandant Sohier, à qui nous exprimons ici notre vive gratitude.

Nous reproduirons d'abord ces quelques observations difficilement recueillies en raison de la rareté de la diphtérie depuis que la vaccination par l'anatoxine s'est répandue, puis nous verrons ce que l'on est autorisé à penser de ces quelques observations, enfin en nous reportant aux diverses études qui ont été faites de la séroanatoxithérapie diphtérique, nous verrons ce que nous pouvons conclure de cette méthode.

OBSERVATION N° 1. — M... Marguerite. Angine diphtérique et croup.

Enfant âgée de 6 ans et demi, pesant 18 kg. 900, non vaccinée.

Entre à l'Hôpital Hérold, le 22 avril 1938.

Début de la maladie le 17 avril 1938 par un mal de gorge qui s'accroît les jours suivants.

Le 21 apparaît de la dysphagie. La toux devient rauque.

Le 22 avril 1938, à son entrée à l'hôpital, la gorge est blanche, la température à 38°. L'enfant est pâle, agitée, sa voix et sa toux sont rauques.

Elle reçoit 0,10 de centimètre cube d'anatoxine et 60.000 U. A. de sérum. Ce même jour est pratiquée encore une injection de 0,25 de centimètre cube d'anatoxine.

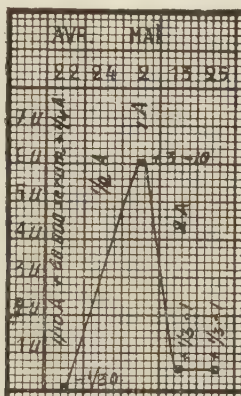
Le 24 avril 1938, injection de 0,50 centimètre cube d'anatoxine.

En 8 à 10 jours, tout s'arrange.

Pas de réactions sériques.

Des réinjections d'anatoxine sont pratiquées le 2 mai 1938, 1 cc.; le 13 mai 1938 2 cc.

Des titrages d'antitoxine ont montré les chiffres suivants :



le 22 avril 1938 (avant tout traitement) —1/30°

le 2 mai 1938, + 3 — 10

le 13 avril 1938, + 1/3 — 1

le 25 mai 1938 + 1/3 — 1.

Aux injections d'anatoxine réactions locales et générales d'intensité moyenne.

A aucun moment de l'évolution, il ne fut pris note d'aluminurie.

Le 21 mai 1938, apparition sur le tronc et sur les membres d'éléments maculeux, petits et isolés. Cette éruption s'accompagnait de température à 38°6. On pouvait penser à une rougeole, car l'enfant, 14 jours auparavant, avait été en contact avec un rougeoleux. Cette éruption guérit sans complication.

OBSERVATION N° 2. — D... Jacqueline. *Porteuse de germes.*

Enfant âgée de 6 ans et demi, pesant 20 kg. 400, non vaccinée.

Entre à l'Hôpital Hérold, le 8 avril 1938.

Avait eu, trois semaines auparavant, une angine blanche avec fièvre. Cette angine avait guéri sans sérum. Avait à la suite reçu, en ville, une injection d'anatoxine.

Depuis est retournée à l'école.

Venue à Hérold pour une deuxième injection d'anatoxine. On lui fait un prélèvement qui montre la présence de bacilles de Löffler.

Gorge rouge. On l'hospitalise.

Ce même jour, on pratique les injections suivantes :

anatoxine, 1/10^e de centimètre cube

sérum : 30.000 U.A.

anatoxime : 1/4.

Après le sérum, assez forte réaction thermique, puis chute en 3 jours.

Le 10 avril 1938 : anatoxine 0, 50 cc.

Le 20 avril 1938 : anatoxine 1 cc.

Le 2 mai 1938 . anatoxine 2 cc.

Le taux d'antitoxine a été :

Le 8 avril 1938 (avant traitement) de +10

Le 20 avril 1938, était de +10 — 30

Le 2 mai 1938 était de +10 — 30.

OBSERVATION N° 3. — L... Simone. *Angine diphtérique.*

Enfant de 14 ans, pesant 36 kg. 300.

Entre à l'Hôpital Hérold, le 10 mai 1938.

Aurait eu, à l'âge de 5 ans, la diphtérie (soignée à Ambroise-Paré). Cette diphtérie aurait laissé comme séquelle une hémiplegie droite prédominant au membre supérieur qui présente de la contracture. Il existe un notable rac-

courcissement de ce membre. Cette paralysie aurait débuté par une paralysie du qui aurait duré un mois.

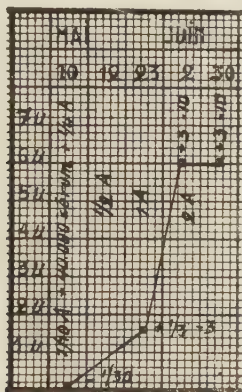
L'angine actuelle aurait débuté le 8 mai. Se serait rapidement accompagnée de vomissements et de dysphagie.

A son entrée à l'Hôpital, fausse membrane typique. On pratique le traitement habituel :

Le 10 mai 1938 :

Anatoxine : 0,10 cc.

Sérum : 40.000 U. A.



Anatoxine : 0.25 cc.

Après sérum, grosse température 40°4.

Le 12 et le 13 mai 1938, température à 40°.

Le 14 mai 1938, température à 38°4.

Le 16 mai 1938, réaction sérique qui dure 24 heures.

Le 17, la température est voisine de 37°.

Des réinjections d'anatoxine sont faites le

12 mai : 0,50 cc.

23 mai : 1 cc.

2 juin : 2 cc.

Grosses réactions locales phlycténoïdes à l'injection d'anatoxine faite le 12 mai 1938.

Le 24 mai 1938, la température monte à 39°3, un vomissement. Une éruption sérique apparaît dans la nuit du 24 au 25. Elle s'accompagne d'arthralgies.

Encore une grosse réaction locale à la suite de l'injection d'anatoxine faite le 23 mai 1938.

A la dernière injection d'anatoxine faite le 2 juin 1938, légère élévation thermique (38°6).

Réaction locale atténuée.

Sort guérie le 6 juin 1938. Revient le 30 juin pour un dosage d'antitoxine. Pas de complications. Les dosages d'antitoxine ont montré :

10 mai 1938 (avant tout traitement) — 1/30
23 mai 1938 +1/3 — 3
2 juin 1938 +3 — 10
30 juin 1938 +3 — 10.

OBSERVATION N° 4. — P... Roger. *Angine diphtérique.*

Enfant âgé de 9 ans et demi, pesant 23 kg. 400, non vacciné.

Entre à l'Hôpital Hérold, le 1^{er} juin 1938.

Début le 30 mai 1938 par malaise général et dysphagie.

Le 31 mai 1938, température à 40° — angine et fausse membrane typique — adénopathie.

Le 1^{er} juin 1938, on applique le traitement habituel.

anatoxine : 0,10 cc.

sérum : 30.000 U. A.

anatoxine : 0,25 cc.

Le 2 juin 1938, chute thermique et régression progressive des fausses membranes.

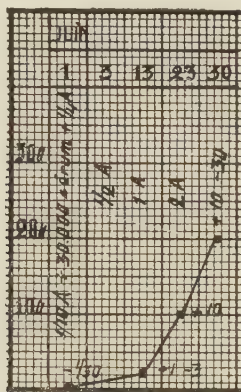
L'anatoxine est continuée le

3 juin 1938 : 0.60 cc.

13 juin 1938 : 1 cc.

23 juin 1938 : 2 cc.

Est guéri le 5 juillet 1938. Pas de complications.
Albumine toujours absente dans les urines.
Réactions locales et générales faibles à l'anatoxine.
Les titrages montrèrent :



1^{er} juin 1938 (avant tout traitement) — 1/30.
13 juin 1938 : + 1 — 3
23 juin 1938 : 10
30 juin 1938 : +10 — 30

OBSERVATION N° 5. — R... Robert. *Angine diphtérique.*

Malade âgé de 10 ans, pesant 24 kg. 700, *vacciné contre la diphtérie.*

Entre à l'Hôpital Hérold le 3 juin 1938.

Début le 1^{er} juin 1938 par un malaise avec mal de gorge et température à 38°.

À son entrée (le 3 juin 1938), amygdales rouges, grosses et recouvertes de fausses membranes typiques.

Le traitement habituel est appliqué :

anatoxine : 0,10 cc.
sérum : 20.000 U. A.
anatoxine : 0,25 cc.

Chute de température le 5 juin 1938.

Disparition des fausses membranes le 6 juin 1938.

Les injections d'anatoxine sont poursuivies :

le 5 juin 1938 : 0,50 cc.

le 15 juin 1938 : 1 cc.

le 27 juin 1938 : 2 cc.

Peu de réactions aux injections d'anatoxine.

Guérison sans complications. A aucun moment n'a été constatée d'albuminurie.

Les titrages d'antitoxine montrèrent :

le 3 juin 1938 : — 1/30

le 15 juin 1938 : +1 — 3

le 27 juin 1938 : +3 — 10.

OBSERVATION N° 6. — Q... André. *Angine diphtérique.*

Enfant âgé de 6 ans, pesant 16 kg. 160, non vacciné. Entre à l'Hôpital Hérold le 31 mai 1938.

Début de l'affection le 29 mai 1938 par un mal de gorge avec température à 39°. A son arrivée, il présente une angine à fausses-membranes typiques et une adénopathie sous-angulo-maxillaire.

Traitement habituel le 31 Mai 1938 :

anatoxine : 0,10 cc.

sérum : 30.000 U. A.

anatoxine : 0,25 cc.

Le 2 juin 1938, disparition des fausses-membranes et la température est redevenue normale.

Réaction sérique le 11 juin 1938.

Réinjection d'anatoxine le 2 juin 1938 : 0.50 ; le 13 juin 1938 : 1 cc.

Réactions des plus discrètes aux injections d'anatoxine. Guérison sans complications. Sort de l'Hôpital le 21 juin 1938.

Les dosages d'antitoxine avaient montré :

le 31 mai 1938 : $+1/30 - 1/10$ (avant tout
traitement)

le 13 juin 1938 : $+3 - 10$

le 29 juin 1938 : $+3 - 10$

OBSERVATION N° 7. — D... Josette. *Angine diphtérique.*

Malade âgée de 12 ans et demi, pesant 39 kg., non vaccinée. Entre à l'Hôpital Hérold le 24 novembre 1938 pour mal de gorge et fièvre.

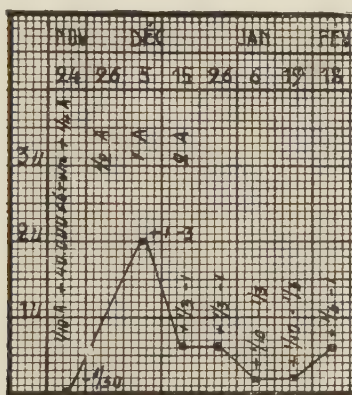
A son entrée : angine diphtérique typique.

Reçoit, le 24 novembre 1938 :

anatoxine : 0,10 cc.

sérum : 40.000 U. A.

anatoxine : 0,25 cc.



L'angine évolue normalement, mais l'enfant reste très longtemps porteuse de germes.

Les injections d'anatoxine sont répétées de la façon suivante :

26 novembre 1938 : 0,50 cc.

5 décembre 1938 : 1 cc.

15 décembre 1938 : 2 cc.

A chaque injection, réactions locales et générales discrètes.

Les titrages d'antitoxine montrèrent :

le 24 nov. 1938 (avant tout traitement) — 1/30

5 déc. 1938 : +1 — 3

15 déc. 1938 : +1/3 — 1

26 déc. 1938 : +1/3 — 1

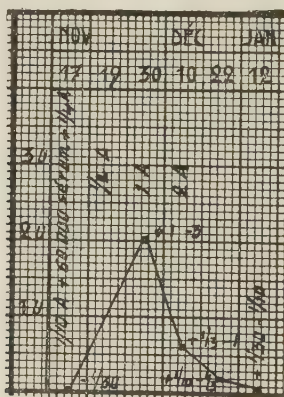
6 janv. 1939 : +1/10 — 1/3

19 janv. 1938 : +1/10 — 1/3

18 fév. 1939 : +1/3 — 1

OBSERVATION N° 8. — P... Danielle. Angine diphtérique.

Enfant âgée de 4 ans, pesant 17 kg. 800, non vaccinée. Entre à l'Hôpital Hérold le 17 novembre 1938. Début le 15 novembre 1938 par un mal de gorge et un malaise général. Le 17 novembre 1938, température à 39°2. Pas très abattue. Fausses membranes étendues à toute la gorge. A son entrée :



anatoxine : 0,10 cc.

sérum : 60.000 U. A.

anatoxine : 0,25 cc.

Le 21 novembre 1938, chute de la température et disparition des fausses membranes.

Réinjections d'anatoxine :

le 19 nov. 1938 : 0,50 cc.

30 nov. 1938 : 1 cc.

10 déc. 1938 : 2 cc.

Pas de réactions à ces injections d'anatoxine.

Sortie le 23 déc. 1938.

Fait une rougeole le 30 déc. 1938.

Titrages d'antitoxine :

le 17 nov. 1938 : — 1/30 (avant traitement)

30 nov. 1938 : +1 — 3

10 déc. 1938 : +1/3 — 1

22 déc. 1938 : +1/10 — 1/3

12 janv. 1939 : +1/30 — 1/10

OBSERVATION N° 9. — P... Roland. *Angine diphtérique.*

Frère de la précédente, âgé de 6 ans, pesant 17 kg. 250. Vacciné contre la diphtérie en 1934, à l'école. Entre à Hérold le 17 novembre 1938.

Début dès le 13 novembre 1938 par un mal de gorge.

Le 17 novembre, enfant abattu, température à 38°2, fausses membranes confluentes, adénopathie cervicale notable.

Le 17 novembre 1938 reçoit :

anatoxine : 0,10 cc.

sérum : 80.000 U.A.

anatoxine : 0,25 cc.

Chute de température le 21 novembre 1938. Les fausses membranes persistent encore quelques jours et jusqu'au 5 déc. 1938 existe un reliquat de fausse membrane sur une muqueuse rouge.

Les réinjections d'anatoxine sont pratiquées :

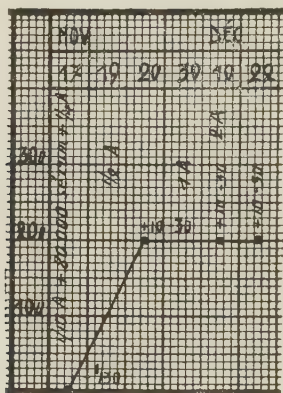
le 19 nov. 1938 : 0,50 cc.

30 nov. 1938 : 1 cc.

10 déc. 1938 : 2 cc.

Pas de réactions à l'anatoxine. Pas de complications.
Albumine constamment absente dans les urines.

Sort guéri le 23 déc. 1938.



Les titrages d'antitoxine montrèrent :

le 17 nov. 1938 (avant traitement) — 1/30

20 nov. 1938 : +10 — 30

10 déc. 1938 : +10 — 30

22 déc. 1938 : +10 — 30

OBSERVATION N° 10. — Q... Marcelle. Angine diphthérique.

Malade âgée de 12 ans. 33 k. 650. Non vaccinée. Entre à l'hôpital Hérold le 24 novembre 1938.

A son entrée, angine à fausses membranes typique.

Reçoit le 24 novembre 1938 :

anatoxine : 0,10 cc.

sérum : 30.000 U.A.

anatoxine : 0,25 cc.

Sort sur sa demande le 24 décembre 1938.

Réinjections d'anatoxine :

le 26 nov. 1938 : 0,50 cc.

5 déc. 1938 : 1 cc.

15 déc. 1938. 2 cc.

Dosages de l'antitoxine montrèrent :

24 nov. 1938 (avant traitement) — 1/30.

5 déc. 1938 : +1 — 3

15 déc. 1938 : +3 — 10

25 déc. 1938 : +3 — 10

5 janv. 1939 : +3 — 10

OBSERVATION N° 11. —P... Marcel. Angine diphtérique.

Agé de 8 ans. 23 k. 500. Non vacciné. Entre le 8 décembre 1938.

Début de l'affection par un mal de gorge et des vomissements.

Le 8 décembre, traitement habituel :

anatoxine 0,10 cc.

sérum : 40.000 U.A.

anatoxine : 0,25 cc.

Evolution normale.

Répétition des injections d'anatoxine :

10 déc. 1938 : 0,50 cc.

22 déc. 1938 : 1 cc.

2 janv. 1939 : 2 cc.

A l'anatoxine, pas de réactions générales, des réactions locales bénignes.

Titrages :

le 8 déc. 1938 : — 1/30

22 déc. 1938 : +1 — 3

2 janv. 1939 : +1 — 3

12 janv. 1939 : +3 — 10

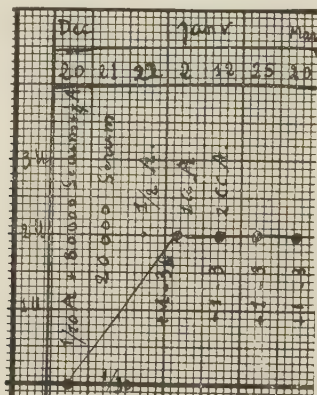
4 fév. 1939 : +3 — 10

OBSERVATION N° 12. F... Marcel. *Angine diphtérique grave.*

Enfant âgé de 11 ans 1/2, pesant 27 k. 300, vacciné contre la diphtérie, entre à l'hôpital Hérold le 19 décembre 1938.

Début de la maladie le 18 décembre 1938 par une angine.

A son entrée, l'examen de la gorge montre des fausses membranes confluentes recouvrant le voile, les piliers, fausses membranes *adhérentes*. Lorsqu'on les détache, la muqueuse est rouge, œdématiée. Il existe une volumineuse adénopathie sous-angulo-maxillaire.



La température le 19 décembre 1938 est à 40°.

L'enfant est très abattu. Ses urines contiennent de l'albumine.

Reçoit le 20 décembre 1938 :

anatoxine : 0.10 cc.

sérum : 80.000 U.

anatoxine : 0.25 cc.

le 21 déc. 1938 : sérum : 20.000 U.

22 déc. 1938 : anatoxine : 0.50 cc.

2 janv. 1939 : anatoxine : 1 cc.

12 janv. 1939 : anatoxine : 2 cc.

Cliniquement, le 22 décembre 1938, la gorge s'est partiellement nettoyée, les fausses membranes ont presque totalement disparu. La gorge reste rouge.

Dans les jours suivants, l'état général s'améliore, mais le 8 janvier 1939 l'albuminurie existe encore, un dosage montre 3 gr. 08 par litre.

L'urée sanguine est de 0,75 ‰.

Le 1^{er} janvier 1939 : urée sanguine 0,31 ‰. Albuminurie dans l'urine : traces.

L'état général s'améliore.

Le 20 janvier 1939 (32 jours après le début) apparaît du nasonnement.

Le 22 janvier 1939 : reflux des aliments par le nez.

A l'examen disparition du réflexe nauséux.

Les réflexes tendineux existent. Il n'y a pas de trouble de l'accommodation.

Le 23 janvier 1939 le malade sort de l'hôpital malgré sa paralysie.

Revu pour une prise de sang le 20 mars 1939.

Les titrages d'antitoxine avaient montré :

le 20 déc. 1938 : — 1/30

2 janv. 1939 : +1 — 3

12 janv. 1939 : +1 — 3

25 janv. 1939 : +1

20 mars. 1939 : +1 — 3

OBSERVATION N° 13. D... Denise. *Angine diphtérique à fausses membranes.*

Enfant de 11 ans, pesant 33 k. 600. Non vacciné. Début le 13 décembre 1938 par une angine.

A son entrée le 14 décembre 1938 : Enfant fatigué, fausses membranes typiques. Température à 38°6.

Reçoit le 14 février 1939 :

anatoxine : 0.10 cc.

sérum : 50.000 U.

anatoxine : 0.25 cc.

le 16 févr. 1939 : anatoxine : 0.50 cc.

27 févr. 1939 : anatoxine : 1 cc.

9 mars 1939 : anatoxine : 2 cc.

Cliniquement chute thermique assez lente. Il est à noter qu'à ces injections d'anatoxine les réactions locales furent bénignes. Les réactions générales observées furent :

le 17 févr. 1939 : température à 38°2

28 févr. 1939 : température à 38°

29 févr. 1939 : température à 37°6

Guérison sans complication.

Les dosages montrèrent :

le 14 févr. 1939 : — 1/30

27 févr. 1939 : +1 — 3

9 mars 1939 : +1/3 — 1.

OBSERVATION N° 14. S... Charles. *Angine diphtérique.*

Enfant âgé de 10 ans. 27 kg. Non vacciné. Entre à l'hôpital le 4 février 1939.

Début de la maladie le 3 février, céphalée, mal de gorge et fièvre.

Le 4 février 1939 :

anatoxine : 0.10 cc.

sérum : 50.000 U.A.

anatoxine : 0.25 cc.

Guérison rapide de l'angine.

Le 10 février 1939 : éruption sérique.

Le 13 février 1939 : deuxième éruption sérique avec arthralgies.

Réinjections d'anatoxine :

6 févr. 1939 : 0.50 cc.

17 févr. 1939 : 1 cc.

27 févr. 1939 : 2 cc.

10 mars 1939 ; 2 cc.

Le 19 février 1939 : deux jours après l'injection de 1 cc. d'anatoxine, clocher thermique à 38°8 qui dure un jour.

Sort le 18 mars 1939, guéri sans complications.

Titrages d'antitoxine :

le 4 févr. 1939 : — 1/30

17 févr. 1939 : +1/3 — 1

27 févr. 1939 : +1/3 — 1

9 mars 1939 : +1/3 — 1.

OBSERVATION N° 15. H... Monique. *Angine diphtérique.*

Enfant âgée de 7 ans, pesant 21 k. 100, non vaccinée.

Entre le 7 février 1939 par le Service des douteux.

Début par un mal de gorge accompagné de malaise et de température à 39°4.

Le 7 février, traitement suivant :

anatoxine : 0.10 cc.

sérum : 50.000 U.A.

anatoxine : 0.25 cc.

Le 14 février 1939 (7 jours après la sérothérapie) fait un clocher thermique; mais pas de réaction sérique.

Réinjections d'anatoxine :

le 11 févr. 1939 : 0.50 cc.

22 févr. 1939 : 1 cc.

6 mars 1939 : 2 cc.

Le 23 février 1939, le lendemain de l'injection de 1 cc. d'anatoxine, réaction générale.

La température tombe en 24 heures.

Le 23 février 1939, en même temps que cette réaction, apparaît un petit point blanc qui persiste pendant 8 à 10 jours malgré les désinfections locales. Dans ce même temps, lesensemencements étaient négatifs. Après les

réinjections d'anatoxine, les réactions locales furent toujours bénignes.

Titrages d'antitoxine :

le 9 févr. 1939 : — 1/10

22 févr. 1939 : +1 —3

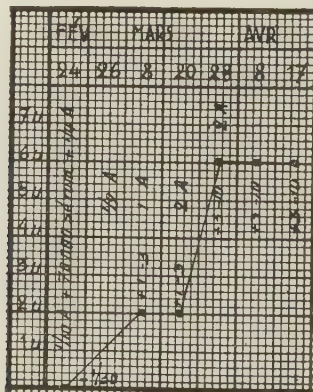
6 mars 1939 : +1/3 —1.

OBSERVATION N° 16. E... Micheline. *Angine diphtérique.*

Enfant de 9 ans, pesant 25 k. 300, vaccinée contre la diphtérie. Entre dans le Service du Professeur Debré le 24 février 1939.

Vaccinée à l'âge de 5 ans par trois injections.

Présente à son arrivée une angine avec fausses membranes abondamment développées.



Reçoit le 24 février 1939 :

anatoxine : 0.10 cc.

sérum : 70.000 U.A.

anatoxine : 0.25 cc.

Disparition rapide des fausses membranes.

Réinjection d'anatoxine :

le 26 févr. 1939 : 0.50 cc.

8 mars 1939 : 1 cc.

20 mars 1939 : 2 cc.

28 mars 1939 : 2 cc.

Réactions générales et locales minimales.

Guérit sans complications.

Titrages d'antitoxine :

le 24 févr. 1939 (avant tout traitement) : — 1/30

8 mars 1939 : +1 — 3

20 mars 1939 : +1 — 3

28 mars 1939 : +3 — 10

8 avril 1939 : +3 — 10

17 avril 1939 : +3 — 10.

OBSERVATION N° 17. N... Jacques. *Angine diphtérique.*

Enfant de 10 ans, poids 23 k. 700, non vacciné.

Entre le 13 mars 1939.

Début de la maladie le 13 mars 1939 par un mal de gorge et une température à 40°.

Reçoit à son entrée, le 13 mars 1939 :

anatoxine : 0.25 cc.

sérum : 60.000 U.A.

La température redevient normale au bout de trois jours, les fausses membranes disparaissent.

Le 21 mars 1939, éruption sérique assez éphémère et sans arthralgies.

Réinjections d'anatoxine :

le 16 mars 1939 : 0.50 cc.

27 mars 1939 : 1 cc.

5 avril 1939 : 2 cc.

Réactions locales et générales discrètes.

Sort guéri sans avoir présenté de complication, le 6 avril 1939.

Les titrages avaient montré :

le 13 mars 1939 : — 1/30

27 mars 1939 : +1 — 3

5 avril 1939 : +1/3 — 1.

OBSERVATION N° 18. A... Christiane. *Angine diphtérique.*

Enfant âgée de 9 ans, pesant 27 kg., non vaccinée.

Entre à l'hôpital Hérold le 13 mars 1939 pour une angine diphtérique avec fausses membranes.

A son entrée, reçoit :

anatoxine : 0.25 cc.

sérum : 60.000 U.A.

Présente le 23 mars 1939 une éruption sérique.

Des réinjections d'anatoxine sont faites le :

16 mars 1939 : 0.50 cc.

28 mars 1939 : 1 cc.

Elles ne donnent que des réactions générales très faibles mais, localement au point d'injection une douleur qui d'ailleurs disparaît rapidement.

Les titrages montrèrent :

le 13 mars 1939 : — 1/30 (avant traitement)

28 mars 1939 : +1 — 1

18 avril 1939 :

OBSERVATION N° 19. G... Hugnette. *Angine diphtérique.*

Agée de 7 ans, poids 21 k. 600, non vaccinée.

Entre à Hérold le 25 mars 1939 avec une angine diphtérique.

Le 25 mars 1939, on lui applique le traitement suivant :

anatoxine : 0.25 cc.

sérum : 40.000 U.A.

Après ce traitement, la température tombe en deux jours.

Le 5 avril 1939 : éruption sérique.

Réinjections d'anatoxine :

le 27 mars 1939 : 0.50 cc.

8 avril 1939 : 1 cc.

17 avril 1939 : 2 cc.

A ces piqûres, réactions générales nulles, réactions locales faibles.

Guérit sans complication et sort de l'hôpital le 13 avril 1939.

Les titrages d'antitoxine montrèrent :

25 mars 1939 : (avant tout traitement) —1/30

4 avril 1939 : +1 — 3

17 avril 1939 : +1/10 — 1/3.

OBSERVATION N° 20. B... Emile. *Angine diphtérique.*

Sujet de 20 ans, non vacciné, présente le 7 novembre 1938 une angine diphtérique. On institue le traitement suivant :

Le 8 novembre 1938 :

anatoxine : 0.10 cc.

sérum : 60.000 U.

On répète les injections d'anatoxine.

le 10 nov. 1938 : 0.20 cc.

16 nov. 1938 : 0.25 cc.

Puis on remplace l'anatoxine par du vaccin triple.

le 22 nov. 1938 : 1 cc.

9 déc. 1938 : 2 cc.

22 déc. 1938 : 2 cc.

Evolution vers la guérison sans complication.

Les titrages d'anotoxine ont montré :

le 8 nov. 1938 : — 1/30

10 nov. 1938 : +3 — 10

15 nov. 1938 : +1/3 — 1

22 nov. 1938 : +1 — 3

22 déc. 1938 : +1 — 3

OBSERVATION N° 21. T... François. *Angine ulcéro-membraneuse diphtérique.*

Sujet de 20 ans non vacciné, présente le 15 novembre 1938 une angine ulcéro-membraneuse diphtérique. Le 16 novembre 1938, le traitement suivant est institué :

anatoxine : 0.10 cc.

sérum : 50.000 U.

Les injections d'anatoxine sont répétées de la façon suivante :

le 23 nov. 1938 : 1 cc.

29 nov. 1938 : 1 cc. 5

Vaccin triple associé :

le 8 déc. 1938 : 1 cc.

24 déc. 1938 : 2 cc.

Guérison sans complication.

Les titrages de l'antitoxine dans le sang ont montré :

le 16 nov. 1938 : — 1/30

19 nov. 1938 : +3 — 10

28 nov. 1938 : +1 — 3

8 déc. 1938 : +1/30 — 1/10

23 déc. 1938 : +1/3 — 1

OBSERVATION N° 22. N... Isidore. *Angine diphtérique à fausses membranes.*

Sujet de 20 ans non vacciné contre la diphtérie, présente le 15 novembre 1938 une angine diphtérique à fausses membranes.

Le 16 novembre 1938 on lui fait :

anatoxine : 0.10 cc.

sérum : 50.000 U.

Une autre injection d'anatoxine (0.25 cc.) est faite le 18 novembre 1938.

Puis les injections de vaccin triple associé :

le 23 nov. 1938 : 1 cc.

9 déc. 1938 : 2 cc.

23 déc. 1938 : 2 cc.

Guérison sans incident.

Les titrages d'anatoxine ont montré :

le 16 nov. 1938 : — 1/30.

18 nov. 1938 : +1 — 3

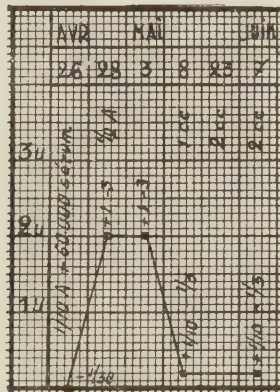
23 nov. 1938 : +1 — 3

23 déc. 1938 : +1 — 3

OBSERVATION N° 23. L... Raoul. *Angine diphtérique.*

Jeune soldat âgé de 20 ans, engagé, incorporé depuis 15 jours, non encore vacciné. Entré au Val-de-Grâce le 24 avril 1939.

A son arrivée, angine avec exsudat recouvrant les deux amygdales. Adénopathie cervicale. Température à 39°2. Signes d'intoxication d'intensité moyenne. Pâleur marquée.



Réaction de Schick le 24 avril 1939 : positive.

Présence de bacilles de Löffler. Epreuve de toxicité : injection de 1 cc. de culture de 24 heures a tué le cobaye en 24 heures avec, à l'autopsie, lésions typiques de toxoinfection diphtérique.

A reçu le 26 avril 1939 :

anatoxine ordinaire : 0.10 cc.

sérum : 60.000 U.A.

L'anatoxine est reprise au rythme suivant :

le 28 avril : anatoxine : 0.50 cc.

8 mai : vaccin triple associé : 1 cc.

23 mai : — — 2 cc.

7 juin : — — 2 cc.

A l'injection d'anatoxine à 0,50 cc. et à l'injection de 1 cc. de vaccin triple associé, se produit une légère réaction locale et générale.

Reste longtemps porteur de germes.

Les titrages ont montré :

le 26 avril 1939 : — 1/30

28 avril 1939 : +1 — 3

3 mai 1939 : +1 — 3

8 mai 1939 : +1/10 — 1/3

7 juin 1939 : +1/10 — 1/3

OBSERVATION N° 24. R... Dominique. *Angine diphtérique à fausses membranes.*

Jeune soldat engagé, non encore vacciné, entré au Val-de-Grâce le 1^{er} mai 1939.

Angine diphtérique avec exsudat recouvrant les amygdales, le voile, encapuchonnant la luette. Angine, qui, au dire du malade, évoluerait depuis 4 à 5 jours.

Adénopathie sous-maxillaire et cervicale.

Légère pâleur. Pas de fièvre.

Réaction de Schick positive le 1^{er} mai 1939.

Examen bactériologique montre de nombreux bacilles. L'inoculation au cobaye le tue en 5 jours avec à l'autopsie des lésions typiques des capsules surrénales.

Soumis dès son entrée au traitement suivant (25-5-39) :

anatoxine ordinaire : 0.10 cc.

sérum : 60.000 U.A.

Amélioration rapide, mais le malade reste longtemps porteur de germes.

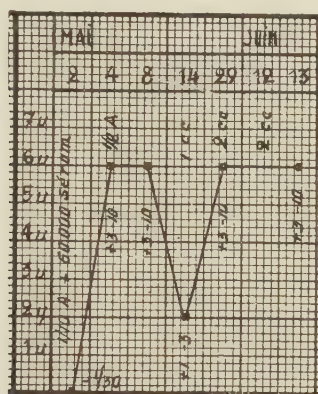
L'anatoxine est reprise au rythme suivant :

le 4 mai 1939 : anatoxine : 0.50 cc.

14 mai 1939 : vaccin triple associé : 1 cc.

29 mai 1939 : — — 2 cc.

12 juin 1939 : — — 2 cc.



Aucune réaction ni locale ni générale à ces injections.

Les titrages ont montré :

le 2 mai 1939 : — 1/30

4 mai 1939 : +3 — 10

8 mai 1939 : +3 — 10

14 mai 1939 : +1 — 3

29 mai 1939 : +3 — 10

12 juin 1939 : +3 — 10

De ces quelques observations quelles déductions nous est-il permis de tirer :

Sur les 24 cas que nous avons rassemblés, il est à noter :

1° Qu'il n'y a pas eu de mortalité. Le fait n'a pas grande valeur, car, si certaines angines ont été sévères, en aucun cas nous n'avons eu d'angine maligne.

2° Dans les 24 cas que nous avons réunis nous n'avons observé qu'une seule paralysie. Paralysie vélo-palatine tardive apparue le 32^e jour (observ. 12).

Pas d'autre paralysie. Pas d'autre complication.

3° Chez aucun des malades traités il n'a été observé de réactions d'intolérance. Tout au plus dans quelques cas des réactions générales assez vives : température entre 39° et 40° pendant 12 à 24 heures, mais sans lendemain. De même les réactions locales n'ont jamais été très vives.

Chez un malade seul il a été observé une albuminurie légère et transitoire.

4° Les titrages d'antitoxine pratiqués le plus à distance (1 mois 1/2-2 mois) de la première injection ont montré des taux d'antitoxine sanguins toujours supérieurs à 1/30^e et inférieur à 1/10^e, 2 mois après la première injection.

5° Il nous a été donné d'observer 4 cas chez les vaccinés.

Chez trois de ces malades, vaccinés anciennement (4 ans) l'angine diphtérique fut d'évolution bénigne. D'autre part, il est à noter que chez ces trois malades le taux d'antitoxine du sérum atteignit des taux élevés et s'y maintint longtemps :

+ 10 — 30 dans l'observation 9, un mois après le début du traitement.

+ 3 — 10 dans l'observation 16, 52 jours après le début du traitement.

+ 3 — 10 dans l'observation 5, à la troisième prise de sang.

Dans un cas (observation 12) l'angine se présente d'emblée comme grave sinon maligne. Température à 40°. Fausses membranes confluentes. Volumineuses adomépathée. Albuminurie. Urée sanguine à 0 gramme 75 ‰.

Malgré son allure grave l'évolution se fait vers la guérison, mais au 32^e jour survient une paralysie vélopalatine qui guérit en quelques semaines.

Le premier titrage d'antitoxine avant tout traitement avait montré — 1/30 U.A.

Tous les autres dosages montrent plus 1 — 3.

Mais de ces 24 cas observés, dont aucun ne se révéla d'allure maligne, il n'est pas permis de tirer d'autres conclusions.

La comparaison avec les résultats obtenus par divers auteurs nous permettra un jugement plus juste sur la méthode.

1. — Efficacité clinique.

MM. Darré et Lafaille rapportent 33 cas soumis à la séro-anatoxithérapie. Ces 33 cas sont ainsi répartis :

- 4 diphtéries malignes;
- 7 diphtéries graves;
- 20 diphtéries moyennes;
- 1 laryngite diphtérique;
- 1 paralysie diphtérique.

Les quatre diphtéries malignes guérissent alors qu'elles avaient présenté une paralysie du voile pré-

cocée dans les sept premiers jours de la maladie. Elles guérissent sans complications tardives et il s'agissait d'angines malignes indiscutables.

Dans les formes sévères ou moyennes observées par ces auteurs, il n'est pas observé de paralysies tardives. Pas un cas sur 23 diphtéries alors que normalement ces complications s'observent dans 8 % des cas.

MM. R. Debré et Mallet chez 15 enfants soumis à la séroanatoxithérapie n'observent aucune paralysie. Il s'agissait, il est vrai, de diphtéries bénignes.

MM. Martin, Delaunay et R. Richou rapportent de leur côté neuf cas. Sur ces neuf cas une paralysie vélo-palatine et oculaire discrète et une diminution des réflexes tendineux des membres inférieurs, tous troubles qui d'ailleurs régressent rapidement.

Dans ces neuf cas une diphtérie grave qui guérit rapidement sans paralysie.

MM. R. Sohier et Ch. Jaulmes rapportent les résultats observés dans onze cas. Sur ces onze angines diphtériques de gravité moyenne soumises à la séro-anatoxithérapie, il ne fut observé aucune complication.

M. Ramon, regroupant les cas publiés par divers auteurs, observe sur un total de 120 cas seulement trois paralysies vélo-palatine et pas d'autre complication.

2. — Tolérance. Réactions locales et générales.

On a pu craindre au cours de la séro-anatoxithérapie des accidents d'intolérance.

Les injections d'anatoxine chez les sujets atteints ou convalescents de diphtérie pourraient en effet déter-

miner des réactions locales ou générales de nature allergique.

En fait, comme l'ont montré M. Ramon et ses collaborateurs :

« Le plus souvent les réactions vaccinales d'une part, les intradermoréactions à une anatoxine diphtérique purifiée ou brute de l'autre, en étant de moins en moins accentuée à mesure que l'on s'éloigne du début de la maladie, nous apprennent que dans ces cas particuliers, l'état d'allergie n'apparaît pas » (René Martin, A. Delaunay et R. Richou).

On a pu croire que les réactions observées étaient non pas des réactions allergiques mais des réactions aux protéines contenues dans le bouillon ayant servi à la préparation de la toxine. (Darré, Loiseau et Lafaille).

En fait il n'en est rien car l'exploration à l'aide de l'intradermoréaction a montré que l'anatoxine purifiée donnait des réactions intradermiques plus vives que l'anatoxine brute.

Ainsi ce problème des réactions aux injections d'anatoxine chez les sujets atteints ou convalescents de diphtérie est encore mal élucidé.

On arrive difficilement à expliquer à la fois :

a) que les réactions de l'anatoxine purifiée soient plus vives que les réactions de l'anatoxine brute.

b) que les réactions soient plus faibles après les dernières injections d'anatoxine qui comportent pourtant une dose plus importante;

c) que ces réactions aux injections d'anatoxine

soient plus vives chez des malades atteints de diphtérie que chez des individus sains.

En pratique dans toutes les observations de séro-anatoxithérapie publiées par les auteurs précédemment cités jamais il n'y eut de réactions graves, ceci aussi bien chez les adultes que chez les enfants.

De nombreux sujets n'ont présenté aucune manifestation ni locale ni générale.

Certains autres ont eu une réaction locale sous forme d'un placard rouge et douloureux au point d'injection ou une réaction générale avec élévation thermique passagère de $1/2$ à 1 degré.

Dans quelques cas exceptionnels des réactions avec élévations thermiques à 40° ont été observés. Ces réactions sévères ont été passagères : 12-24 heures au maximum et semblent n'avoir nullement aggravé la maladie.

Aussi tous ceux qui ont employé la séro-anatoxithérapie ont-ils reconnu son innocuité. Les réactions à la suite d'injections d'anatoxine au cours ou au décours de diphtérie ne sont ordinairement pas graves. Bien des malades se comportent comme des sujets soumis à la vaccination simple. Lorsqu'existent des réactions thermiques importantes, elles sont passagères et sans conséquence.

3. — L'immunité résultant de l'application de la méthode.

Comme nous l'avons précédemment signalé, on a pu craindre d'une part que la présence d'une grande

quantité d'antitoxine passive ne gêne l'apparition de l'immunité active;

d'autre part que l'immunité active obtenue en un temps réduit ne soit pas solide.

Les premiers essais de la méthode séro-anatoxithérapique semblent bien prouver le non-fondé de ces craintes.

Les dosages du taux d'antitoxine du sérum, répétés à plusieurs reprises au cours du traitement et après traitement chez les sujets soumis à la séro-anatoxithérapié montrent bien que l'immunité active succède sans interruption à l'immunité passive.

Cette immunité atteint suivant les sujets un taux plus ou moins élevé.

Chez les uns l'antitoxine active apparaît tardivement, se développe lentement et n'atteint pas de taux élevés.

Chez d'autres, l'antitoxine active apparaît rapidement et atteint des taux élevés. Ce cas s'observe en particulier chez les anciens vaccinés. Chez eux, en effet, le taux d'antitoxine s'élève très rapidement à des taux très élevés. Il semble y avoir dans ce cas « un phénomène comparable à celui qui joue dans l'injection de rappel ».

Mais de l'ensemble des observations publiées, il ressort que l'immunité passive du sérum n'empêche pas l'élaboration de l'immunité active.

CONCLUSIONS

L'ensemble des résultats obtenus met en évidence l'innocuité réelle et la valeur certaine de la séro-anatoxithérapie antidiphtérique.

Chez les 24 malades soumis à ce nouveau mode de traitement, nous n'avons jamais constaté de réactions locales ou générales notables; celles qui se sont produites ne furent que passagères et restèrent toujours sans gravité. Jointes aux observations nombreuses déjà enregistrées, nos constatations prouvent que la méthode est inoffensive.

D'autre part les résultats thérapeutiques obtenus confirment ceux antérieurement publiés par divers auteurs et, en particulier, par MM. R. Debré et Mallet, R. Martin, Delaunay, Richou, Darré et Lafaille, Sohier et Jaulmes, etc., et sont au moins aussi satisfaisants que ceux dus à la sérothérapie antidiphtérique employée seule. Avant tout, on est frappé par la rareté des complications secondaires de la diphtérie chez les sujets ainsi traités (une paralysie vélo-palatine transitoire chez l'un seulement de nos 24 malades).

Un autre avantage de cette thérapeutique réside dans le fait qu'elle immunise d'une façon durable contre la diphtérie les sujets qui lui sont soumis. Les nombreux dosages que nous avons pratiqués, au cours et

après la fin du traitement, montrent que l'immunité active engendrée par l'anatoxine succède à l'immunité passive due au sérum et persiste aussi longtemps que chez les sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique en dehors de tout état pathologique.

Jusqu'à présent plusieurs centaines d'observations ont été recueillies par divers auteurs; elles ont toutes confirmé l'efficacité de la séro-anatoxithérapie antidiphtérique mise en œuvre par G. Ramon pour renforcer nos moyens de lutte contre l'une des plus redoutables infections.

Nous souhaitons que cette méthode qui agit heureusement pour prévenir certaines complications de la diphtérie et qui en outre permet d'entretenir dans le sérum du malade un taux élevé d'antitoxine et empêche, par ce fait même, les rechutes précoces et les récidives lointaines, se généralise de plus en plus.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
LEREBoullet.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- G. ABT. — Bibliographie générale de la question du sérum antidiphtérique et de son action thérapeutique vis-à-vis de l'intoxication diphtérique expérimentale (*Bull. Instit. Pasteur*, 1922, t. 20, pp. 305 et 353).
- ANDREASSIAN. — *La Presse Médicale*, 45, n° 57, 1937, p. 1064.
- M. ARMAND-DELILLE et Mme ROUDINESCO-WEISS. — Douze cas de diphtérie maligne observés à l'Hôpital Herold (*Soc. de Pédiatrie*, 21 janvier 1930).
- AUBERTIN et BOUDOU. — *Paris-Médical*, 22, 1932, p. 393.
- E. AUBERTIN et J. TEYSSANDIER. — Expériences sur le pouvoir préventif du sérum antidiphtérique (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, t. 109).
- BESREDKA. — De la disparition chez le cobaye du pouvoir vaccinant de l'anatoxine diphtérique en présence du sérum antidiphtérique (*Ann. Instit. Pasteur*, 60, 1938, n° 6, p. 601).
- CUSATELLI (M. A.). — *Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, 1932, p. 128.
- H. DARRÉ et A. LAFAILLE. — La séroanatoxithérapie antidiphtérique chez l'enfant (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, séance du 22 juillet 1938, n° 26).
- H. DARRÉ, G. LOISEAU et A. LAFAILLE. — De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine diphtérique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 48, n°s 16, 17, 18, 26, 1924).

- Robert DEBRÉ et MALLET. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 25, 1938, p. 1308.
- Robert DEBRÉ, G. RAMON et Jean BERNARD. — Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1932, p. 366).
- Le sort de l'antitoxine diphtérique chez les sujets traités par le sérum antidiphtérique (*Ann. Méd.*, 36, n° 1, 1934).
- Robert DEBRÉ, G. RAMON et Georges SÉE. — Le traitement de la diphtérie par l'injection unique de sérum antidiphtérique (*Revue d'Immunologie*, juillet 1935, n° 4).
- Robert DEBRÉ, G. RAMON et P.-L. THIROLOIX. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, séance du 7 avril 1931.
- Etude biologique et immunologique sur la diphtérie (*Ann. Méd.*, 29, 1931, p. 460).
- La sérothérapie et la prévention de la diphtérie (*Rev. Méd.*, 1932, p. 465).
- Robert DEBRÉ, G. RAMON et P. UHRY. — Paralysies diphtériques expérimentales ; essai de traitement par le sérum antidiphtérique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, séance du 24 février 1933, n° 7).
- G. FRON. — *Terapia*, 26, 1936.
- *La Presse Médicale*, 3 mars 1937.
- H. GRENET. — Le traitement de la diphtérie (*Conférences cliniques de Médecine infantile*, 2^e série, p. 112, Vigot frères, édit., 1933).
- Mme H. HIRSZFELD et le Professeur H. HIRSZFELD. — A propos de la réaction de Schick, la base constitutionnelle des réactions cutanées (*Ann. de Méd.*, t. 29, n° 5, mai 1931, p. 535).
- D. ILITCH, V. RISTITCH, M. DJOURICHITCH et R. RICHOU. — Le développement de l'immunité antitoxique passive et active chez les malades atteints de diphtérie et soumis à la séroanatoxithérapie spécifique (*Revue d'Immunologie*, mars 1939, n° 2).

- LAVERGNE (DE) et ZOELLER. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1921.
- P. LEREBoulLET. — Epidémie récente de diphtérie et les causes de sa gravité (*Académie de Médecine*, 10 mai 1927).
- P. LEREBoulLET, J.-J. GOURNAY et J. DONATO. — La fonction rénale dans la diphtérie (*Ann. de Méd.*, t. 29, n° 5, mai 1931, p. 547).
- P. LEREBoulLET, J.-J. GOURNAY et PIERROT. — La conduite actuelle du traitement des angines et paralysies diphtériques (*Journ. Méd. Franç.*, 15, 1926, p. 393).
- MARQUEZY (R.-A.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 25, 1938, p. 1309.
- René MARTIN, A. DELAUNAY et R. RICHOU. — La séroanatoxithérapie des toxi-infections diphtériques en évolution chez l'homme (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, séance du 22 juillet 1938, n° 26).
- MOZER (M. et G.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1928, t. 44, p. 1443.
- NICOLLE (Maurice). — Les antigènes et les anticorps (Masson, édit., 1920, pp. 64 et 65).
- G. RAMON. — Le phénomène de floculation : C. R. de la Soc. de Biol., t. 86, 1922, pp. 661, 711, 813 (*Annales Instit. Pasteur*, t. 37, 1923, p. 1001).
- Pouvoir floculant et pouvoir toxique de la toxine diphtérique (*C. R. Soc. Biol.*, t. 89, juin 1923, p. 2).
 - Sur le pouvoir floculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine) (*C. R. Académie des Sciences*, t. 177, décembre 1923, p. 1338).
 - La floculation dans les maladies de toxine et de sérum antidiphtérique (*Ann. Instit. Pasteur*, 1924, t. 38, p. 1).

- *Ann. Instit. Pasteur*, t. 39, 1925, p. 1.
 - *Bull. et Mém. Soc. Cent. Méd. Vét.*, t. 101, 1925, pp. 217 et 348.
 - *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. 97, p. 538.
 - Sur l'unicité de l'antitoxine (*C. R. Soc. Biol.*, t. 97, 1927, p. 635).
 - Sur la production d'une toxine diphtérique très active (*C. R. Acad. des Sciences*, t. 189, 1929, p. 718).
 - Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique vis-à-vis de l'intoxication diphtérique expérimentale (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 24 octobre 1931, t. 108, p. 488).
 - *Ann. Instit. Pasteur*, t. 47, 1931, p. 339.
 - L'utilisation des anatoxines dans le traitement des toxi-infections en évolution : la séroanatoxithérapie (*C. R. Acad. des Sciences*, t. 205, 1937, p. 469, séance du 6 septembre 1937).
 - L'anatoxine diphtérique et la prophylaxie de la diphtérie (*Ann. de Méd.*, t. 42, n° 3, octobre 1937, p. 314).
 - *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 15, 1938, p. 1301.
 - La séroanatoxithérapie antidiphtérique : son but, ses bases, premiers résultats d'ensemble (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, séance du 8 juillet 1938, n° 25).
- G. RAMON, A. BOIVIN, R. RICHOU, M. DJOURICHITCH. — La séroanatoxithérapie antidiphtérique, ses bases expérimentales (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 18 décembre 1937, t. 126, 1937, p. 1099).
- G. RAMON, A. BOIVIN, R. RICHOU, M. DJOURICHITCH et H. MACCOLINI. — La séroanatoxithérapie des toxi-infections en évolution ; ses bases expérimentales (*Revue d'Immunologie*, t. 4, 1938, p. 24).

- G. RAMON et Robert DEBRÉ. — Production d'antitoxine chez certains convalescents de diphtérie (*C. R. Soc. Biol.*, t. 107, 1931, p. 1084).
- Sérum et sérothérapie antidiphtérique (*Ann. de Méd.*, t. 29, n° 5, mai 1931, p. 587).
- Sur la sérothérapie antidiphtérique (*Le Journal Médical Français*, extrait du tome 20, n° 12, décembre 1931).
- *C. R. Soc. Biol.*, t. 109, 1932, p. 375.
- Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique expérimentale (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 27 février 1932, t. 109, pp. 597 et 6-0).
- Sur la séroanatoxithérapie ; quelques précisions (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, séance du 14 octobre 1938, n° 27).
- G. RAMON, Robert DEBRÉ et Jean BERNARD. — Le sort de l'antitoxine diphtérique chez les sujets traités par le sérum antidiphtérique (*C. R. Soc. Biol.*, 114, 1933, p. 1089).
- Sur les variations de la teneur en antitoxine dans le sérum des sujets atteints de diphtérie et soumis à la sérothérapie spécifique (*C. R. Soc. Biol.*, 114, 1933, p. 1091).
- L'antitoxine diphtérique dans le sérum des sujets traités par le sérum (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, séance du 4 février 1938, n° 5).
- G. RAMON, Robert DEBRÉ, M. et G. MOZER. — Essais comparés de floculation chez les diverses espèces animales, etc. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 104, 1930, p. 838).
- G. RAMON, Robert DEBRÉ et G. SÉE. — Mode d'action de l'immunité par l'anatoxine dyphérique, étude expérimentale. (*Revue Immunologie*, janvier 1935, n° 1.)
- G. RAMON, Robert DEBRÉ et P. UHRY. — Sur la paralysie diphtérique expérimentale ; moyens d'étude (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 5 mars 1932, t. 109, p. 724).

- Recherches sur la fixation de la toxine diphtérique sur les centres nerveux dans la paralysie diphtérique expérimentale (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 25 mars 1933, t. 112, p. 1188).
- G. RAMON, Robert DEBRÉ et P.-L. THIROLOIX. — Sur le pouvoir flocculant des toxines diphtériques provenant de souches récemment isolées (*C. R. Soc. Biol.*, t. 105, 1930, p. 531).
- Sur le pouvoir pathogène du bacille diphtérique (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 8 novembre 1930, t. 105, pp. 359 et 362).
- *C. R. Soc. Biol.*, t. 105, pp. 359 et 526.
- Sur la résistance des cobayes vaccinés par l'anatoxine à l'injection de cultures de bacilles diphtériques d'origines diverses (*C. R. Soc. Biol.*, t. 105, 1930, p. 745).
- G. RAMON et E. FALCHETTI. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 119, p. 6.
- G. RAMON et LAFAILLE. — *C. R. Soc. Biol.*, 98, 1925, p. 582.
- G. RAMON, R. RICHOU et R. MACCOLINI. — L'immunité conférée dans différentes conditions par l'injection simultanée de sérum antitétanique et d'anatoxine spécifique, suivies d'injections répétées d'anatoxine et d'antitoxine tétaniques (*C. R. Soc. Biol.*, séance du 18 décembre 1937, t. 126, 1937, p. 1103).
- G. RAMON et Chr. ZOELLER. — *Ann. Instit. Pasteur*, 41, 1927, p. 803.
- *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. 97, p. 1153.
- R. RICHOU. — Les anatoxines, leur préparation, leurs propriétés immunologiques et thérapeutiques (*Extrait du Bulletin des Biologistes Pharmaciens*, 1938, n° 41, 2° trimestre).
- M. ROUX. — A propos de la sérothérapie antidiphtérique (*Progrès Médical*, n° 13, 28 mars 1931, p. 569).
- E. ROUX et A. YERSIN. — *Ann. Instit. Pasteur*, 1889, t. 3, p. 288.

- Mlle SALONOFF (Marie). — Traitement curatif de la diphtérie par l'anatoxine de Ramon (*Thèse Montpellier*, 1927).
- R. SOHIER. — Régression importante de la diphtérie dans un service hospitalier après l'emploi de la vaccination associée. Problèmes cliniques et thérapeutiques actuels (Extrait du *Mouvement Sanitaire*, n° H. S., février 1939 ; *Société de Médecine Publique*, séance du 19 janvier 1939).
- R. SOHIER et Ch. JAULMES. — La séroanatoxithérapie de l'angine diphtérique. premiers résultats obtenus chez l'adulte (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, séance du 22 juillet 1938, n° 26).
- P. SORMANI. — *Terapia*, 21, 1931.
- WEILL-HALLÉ. — Voie d'introduction et posologie du sérum antitoxique dans le traitement de la diphtérie (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1919, in *Bull.*, 1920, p. 83).
- M. ZAGDOUN-VALENTIN. — La posologie du sérum antitoxique dans le traitement de la diphtérie (*Thèse de Paris*, 1934).
- A. ZINK et Elisabeth NIEHUS-ZINK. — La propriété toxigène du bacille diphtérique et son mode de conservation (*C. R. Soc. Biol.*, t. 130, 1939, n° 9, p. 865).



IMPRIMERIE SPECIALE
DE LA LIBRAIRIE
LOUIS ARNETTE



